

COMMUNICATIONS

Essais de reproduction expérimentale de l'hépatite nécrosante*

par R. V. KATITCH, Z. VOUKITCHEVITCH, B. DZOUKITCH,
L. J. CVETKOVITCH et G. MATITCH**
(Présentée par Monsieur P. GORET)

L'étiologie de l'hépatite nécrosante demeure mal élucidée. Les auteurs considèrent en général que l'apparition de cette maladie est très étroitement liée à la présence de la douve. L'action de *Cl. ædematiens B* et *F. hepatica* n'est pas toujours bien définie ; incontestablement, des confusions ont été commises avec *Cl. septicum*. L'agent causal décrit par certains auteurs sous nom de *B. novy* est-il ou n'est-il pas identique à *Cl. ædematiens B* (1) ? D'autre part *W. perfringens A* est souvent incriminé (2), alors que la plupart des auteurs attribuent la maladie à *Cl. ædematiens B*.

Si la pathogénie de l'infection apparaît en relation directe avec les lésions provoquées dans le foie sous l'influence des invasions parasitaires transportant les clostridies, certains chercheurs ont montré que dans les régions où sévit l'hépatite nécrosante le foie des moutons sains contient des spores de *Cl. ædematiens B* (3). Nos recherches bactériologiques poursuivies sur 500 moutons abattus provenant de régions où l'hépatite nécrosante est très répandue, montrent que cette proposition n'est pas acceptable (4) et qu'il faut effectivement attribuer un rôle primordial aux germes du tube digestif introduits par la migration du parasite qui les transporte (5).

C'est la raison pour laquelle nous avons entrepris des recherches sur le rôle de transporteurs de germes de *F. hepatica* et *A. suum*.

* Recherches effectuées avec la subvention allouée par contrat pour le financement des recherches conclu avec le Ministère de l'Agriculture des Etats-Unis d'Amérique.

** Institut de médecine vétérinaire préventive. Laboratoire d'étude des infections à bactéries anaérobies. Belgrade.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Pour l'infection, nous avons employé des cultures en bouillon VF de *Cl. œdematiens B* et de *W. perfringens A* âgées de 24 heures. La valeur de la toxine de *Cl. œdematiens B* atteignait 1.000 DML pour la souris blanche ; de *W. perfringens A* 150 DML ; *W. agni var paludis C* 1.050 DML et celle de *Cl. septicum* 200 DML. Avant l'utilisation les cultures ont été trois fois lavées par centrifugation (à 4.500 tours/min.) et au nombre de 10 millions de germes (d'après Mc. FARLANDE) en suspension dans l'eau physiologique.

Pour l'infestation par *F. hepatica* nous avons utilisé les métacercaires obtenues dans notre laboratoire par l'infestation artificielle de *Limnea truncatula* d'après la méthode décrite par Roberts (6), et par Boray (7).

Pour l'infestation par *A. suum* nous avons utilisé la suspension des œufs du parasite obtenue par macération de l'utérus. L'incubation a été faite à l'étuve à la température de 27 à 28° C pendant 20 jours. Après l'incubation la suspension a été conservée à la température du laboratoire pendant 40 jours.

EXPÉRIENCES

Expérience I.

Dans cette expérience nous avons voulu examiner la possibilité de provoquer l'hépatite nécosante par invasion avec *F. hepatica*. Pour cette expérience on a employé 84 cobayes. Les animaux ont été divisés en 7 groupes de 12 cobayes (5 groupes en expérience, 2 groupes témoins). Un des groupes témoins a reçu seulement les métacercaires et l'autre n'a reçu ni larves ni germes. Les cobayes des 5 groupes ont reçu en même temps par voie orale des larves de *F. hepatica* et des bactéries. Les animaux du 1^{er} groupe ont reçu des métacercaires + *Cl. œdematiens B* ; du 2^e des métacercaires + *Cl. septicum* ; du 3^e des métacercaires + *W. perfringens A* ; du 4^e des métacercaires + *W. agni var paludis C* et du 5^e des métacercaires + un mélange des germes (5.000 germes de chaque) : *Cl. œdematiens B* + *W. perfringens A* + *W. agni var paludis C*. 60 p. 100 des cobayes des 5 groupes ont succombé, 40 p. 100 sont restés vivants et ont été sacrifiés. Tous les cobayes des groupes témoins ont survécu.

Les animaux sont morts ou ont été sacrifiés entre 1 à 21 jours après l'infection et l'infestation. Chez ces animaux il a été possible

de mettre en évidence les germes utilisés pour l'infection par frottis du foie, et hémoculture.

La constatation qui s'impose de cette expérience est qu'il est possible de provoquer l'hépatite nécrosante avec des souches toxigènes de *Cl. œdematiens B*, *W. perfringens A*, *W. agni var paludis C* et *Cl. septicum*.

Ces essais ont été renouvelés sur 4 groupes de 20 souris et les résultats obtenus ont été presque tout à fait les mêmes.

Expérience II.

Pour cette expérience on a utilisé 40 cobayes qui ont été divisés en 4 groupes de 10 cobayes. On a fait absorber une suspension d'œufs de *A. suum* (6.000 œufs parcobaye) et les mêmes bactéries anaérobies (10 millions d'après Mc. FARLANDE).

Le premier groupe a reçu les œufs d'*A. suum* + *Cl. œdematiens B*, le 2^e *W. perfringens* et le 3^e *Cl. septicum*. Le 4^e groupe nous a servi de témoin il a reçu seulement des œufs d'*A. suum* sans germes.

4 cobayes des deux premiers groupes et 3 du troisième ont été sacrifiés. Les recherches bactériologiques ont permis de mettre en évidence dans le foie les germes utilisés pour l'infection. Les autres cobayes ont succombé 21 à 29 jours après l'infection et l'infestation. Par frottis du foie et hémoculture on a isolé les germes utilisés pour l'infection. Chez les animaux témoins morts les recherches bactériologiques ont été négatives.

Expérience III.

Pour cette expérience on a employé deux groupes de 6 moutons. Au préalable les moutons ont été soumis à un examen coprologique. L'absence de *F. hepatica* et d'*A. suum* a été confirmée.

Dans cette expérience nous avons voulu examiner la possibilité de provoquer l'infection avec *Cl. œdematiens B* lors de la pénétration des larves d'*A. suum*. Les moutons du premier groupe ont reçu par voie orale en même temps 20.000 larves et 5 milliards de germes lavés. Les moutons du deuxième groupe nous ont servi de témoins. Ils ont reçu seulement 20.000 larves sans germes. Quatre moutons du premier groupe ont succombé entre 4 à 9 jours après l'administration des germes. Le tableau clinique était celui de l'hépatite nécrosante. Tous les moutons du groupe témoin sont restés vivants et infestés par *A. suum*.

La présence de *Cl. œdematiens B* a été constaté chez tous les moutons morts (ensemencement et frottis du foie, du poumon, du rein).

LÉSIONS

A l'autopsie, on observe une congestion intense de tout le cadavre. Le foie est rouge noirâtre, congestionné. Sur la capsule et dans le parenchyme, on constate la présence de petites perforations hémorragiques dans lesquelles on rencontre des larves d'*A. suum* et de douve (Fig. 1 et 2). Chez certains animaux quelques foyers de

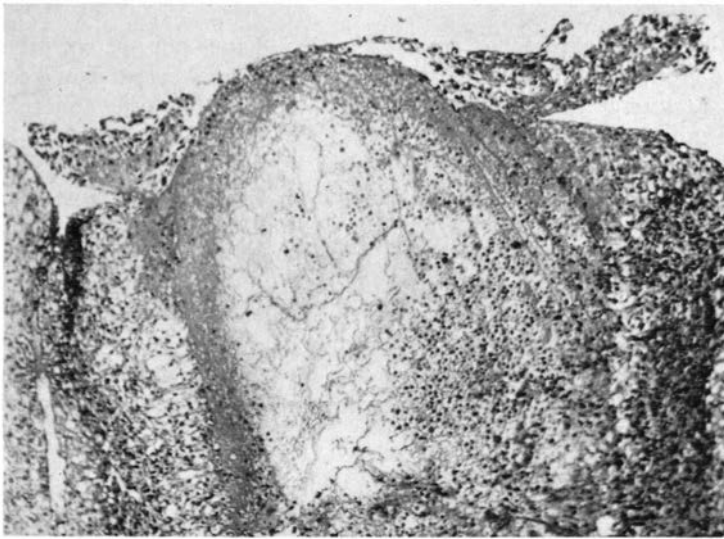


FIG. 1. — Cheminement des jeunes douves dans le foie.

nécrose, de couleur jaunâtre, parfois entourés d'une zone congestive sont nettement visibles. Dans les bronchioles, on trouve des larves d'*A. suum* (Fig. 3). La muqueuse de l'intestin présente parfois de la congestion et des hémorragies avec infiltration leucocytaire et nécrose (Fig. 4).

L'histologie révèle une dégénérescence adipeuse des cellules hépatiques (Fig. 5).

Dans les reins on constate une hyperémie avec légère nécrose, et une dégénérescence vacuolaire et parenchymateuse. La présence d'hémorragies avec dégénérescence des cellules ganglionnaires a été décelée par les coupes histologiques dans les méninges et le cerveau.

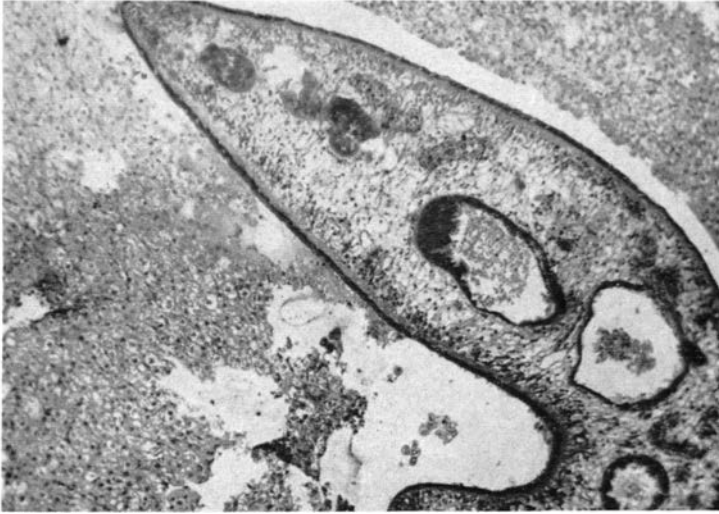


FIG. 2. — La jeune douve dans le parenchyme du foie.

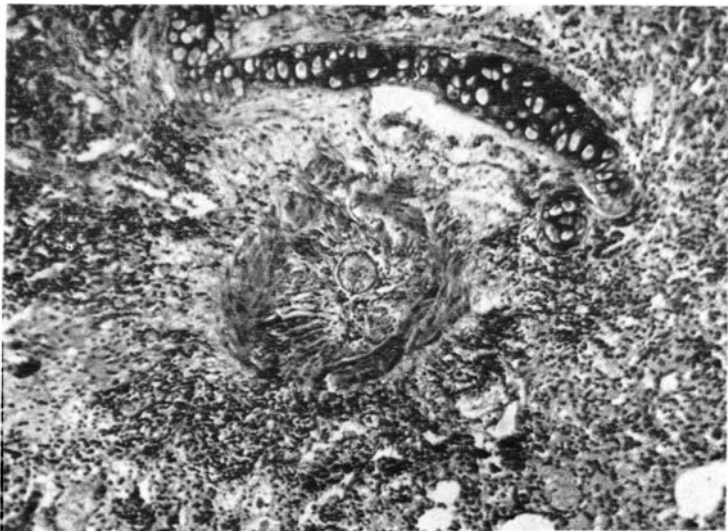


FIG. 3. — *A. suum* dans les bronchioles pulmonaires.

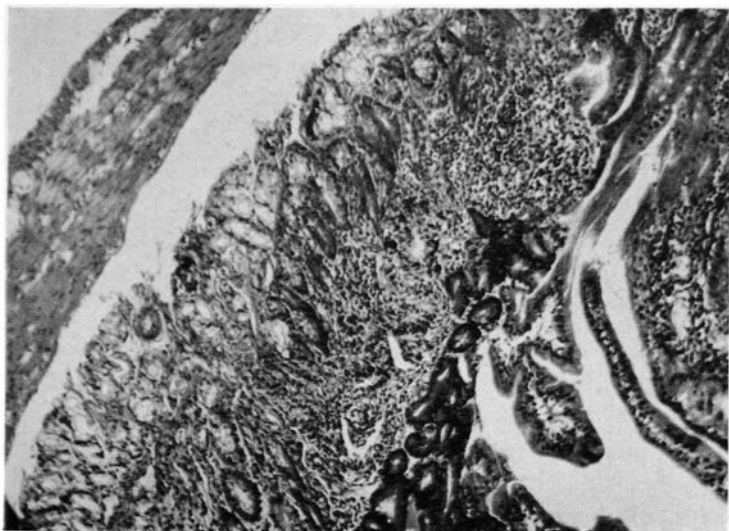


FIG. 4. — Hémorragies et nécroses de la muqueuse intestinale.

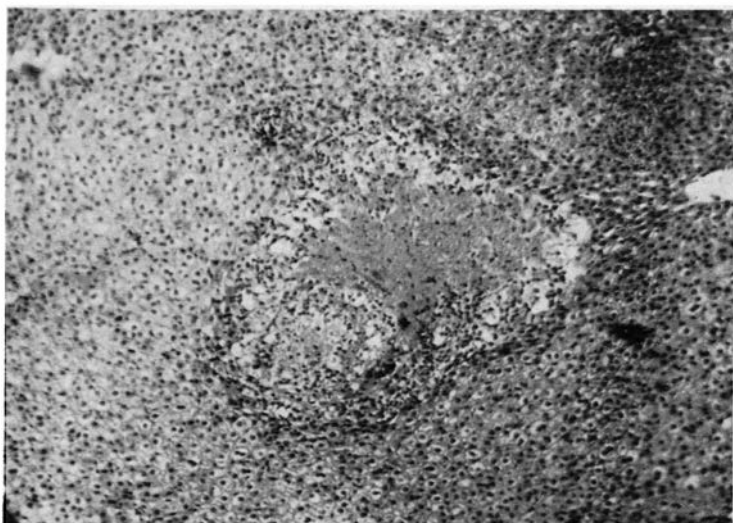


FIG. 5. — Nécrose avec dégénérescence adipeuse du foie.

CONCLUSION

1) Il ressort de l'expérience que l'hépatite nécrosante doit être considérée comme une maladie due à la localisation et à la multiplication de bactéries dans le foie, favorisées par la destruction préalable du tissu hépatique par un parasite comme *F. hepatica*. C'est la toxine produite *in situ* qui permet la pénétration des germes dans le sang, et la pullulation des germes *in situ* et dans le sang circulant augmente la toxémie qui entraîne la mort.

2) L'apparition de l'hépatite nécrosante est donc toujours liée aux lésions du tissu hépatique provoquées par différents helminthes.

3) L'hépatite nécrosante peut être provoquée par les germes pathogènes anaérobies suivants : *Cl. œdematiens*, *W. perfringens* A, *W. agni var paludis* C et *Cl. septicum*.

4) Le fait qu'on rencontre avec le plus de fréquence *Cl. œdematiens* B est dû à la grande fréquence de cette clostridie dans le tube digestif du mouton dont il est un hôte normal.

BIBLIOGRAPHIE

1. KATITCH (R. V.). — Les maladies des animaux domestiques causées par les Microbes anaérobies. Vigot Frères, Paris, 1965, 153-163.
2. PRÉVOT (A. R.), LEVADITI (I.), et TARDIEUX (P.). — *C. R. acad. Sci.*, 1956, **242**, 1544.
3. WILLIAMS (B. M.). — *Vét. Rec.*, 1964, **76**, 591.
4. KATITCH (R. V.), CVETKOVITCH (L. J.), TEMANOVITCH (B.), VOUKITCHEVITCH (Z.). — *Rev. Méd. Vét.*, Alfort, 1963, **139**, 10, 819.
5. ROBERTS cité d'après BERAY (The evaluation of anthelmintics, Hanover, 1963, 34-44).
6. BERAY (J. C.). — The evaluation of anthelmintics, Hanover, 1963, 34-44.

Discussion

M. GUILHON. — Combien les auteurs ont-ils administré de métacercaires aux cobayes de chaque lot ?

M. GORET. — Les auteurs indiquent seulement « des » métacercaires.

M. GUILHON. — Les auteurs ont-ils fourni quelques précisions concernant les autres infestations ?

M. GORET. — Oui. Les cobayes ont reçu dans l'expérience II : « 6.000 œufs d'*Ascaris* par cobaye » ; dans l'expérience III, chez le mouton « 20.000 larves d'*Ascaris* par mouton ».

M. GUILHON. — On peut regretter que les auteurs n'aient pas cru devoir utiliser chez le mouton la petite douve très dispersée dans le foie et très commune dans le Sud-Est européen plutôt qu'*Ascaris suum* parasite de l'intestin grêle du porc, qui n'infeste qu'accidentellement les ovins, plus fréquemment victimes d'hépatite nécosante que les autres espèces animales.

M. GORET. — Bien qu'incompétent en cette discipline le fait m'avait également surpris. Pour un bactériologiste il est non moins surprenant de constater qu'aucun témoin « infection » — sans éléments parasitaires — dans aucune expérience citée, n'a été prévu. En ces conditions les conclusions du travail ne sauraient être acceptées sans réserve.
